

DOCKET NO.: 219277 US

10/049937  
JC10 Rec'd PCT/PTO 20 FEB 2002

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Masahiro NOMURA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP00/05522

INTERNATIONAL FILING DATE: August 18, 2000

FOR: SUBSTITUTED BENZYLTHIAZOLIDINE-2, 4-DIONE DERIVATIVES

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	11-235530	23 August 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP00/05522.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)



日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP 00/055223  
18.08.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1999年 8月23日

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第235530号WIPO

REC'D 05 OCT 2000

PCT

出願人  
Applicant(s):

杏林製薬株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造

出証番号 出証特2000-3075981

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 KP5545  
 【提出日】 平成11年 8月23日  
 【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿  
 【発明者】

【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼 6 0 9 5 B 2 0 3

【氏名】 野村 昌弘

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼 5 9 8 2 - 1

【氏名】 高橋 雪絵

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町丸林 3 8 6 - 2 プレシオン野木  
 ハイランズ 7 0 4

【氏名】 村上 浩二

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県春日部市粕壁東 2 - 2 - 2 リバーサイドメゾン  
 2 0 1 号

【氏名】 角田 雅樹

【特許出願人】

【識別番号】 000001395

【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社

【代表者】 荻原 郁夫

【代理人】

【識別番号】 100063484

【弁理士】

【氏名又は名称】 箕浦 清

【電話番号】 03-5215-2148

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 000228

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704244

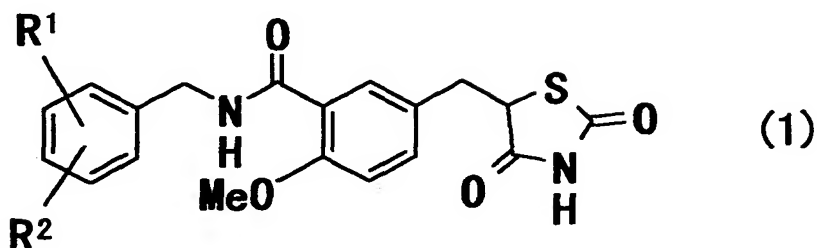
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 置換ベンジルチアソリジン-2,4-ジオン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式(1)



〔式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す〕で表される置換ベンジルチアソリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 2】  $R^1$ がトリフルオロメトキシ基である請求項1記載の置換ベンジルチアソリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 3】  $R^1$ がエトキシ基である請求項1記載の置換ベンジルチアソリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 4】  $R^1$ が塩素原子である請求項1記載の置換ベンジルチアソリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 5】  $R^1$ 及び $R^2$ が塩素原子である請求項1記載の置換ベンジルチアソリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 6】 N-[(3-トリフルオロメトキシフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアソリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

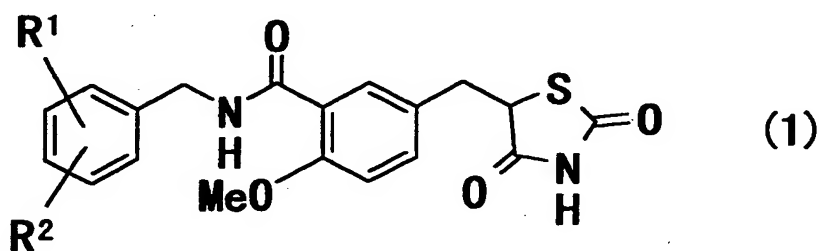
【請求項 7】 N-[(4-エトキシフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアソリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項 8】 N-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアソリ

ジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

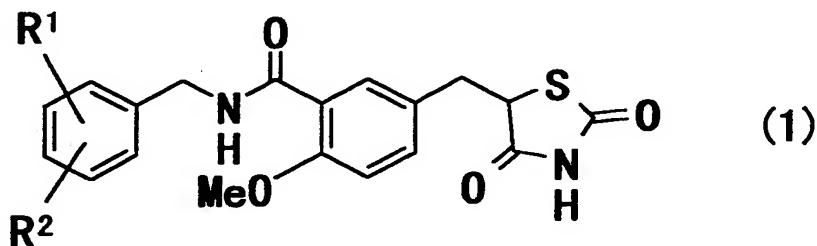
【請求項9】 N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

【請求項10】 一般式(1)



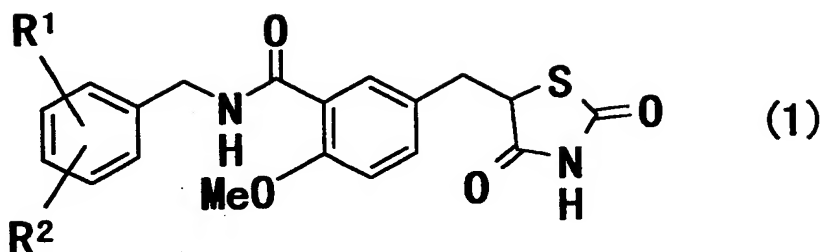
〔式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す〕で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする血糖低下薬。

【請求項11】 一般式(1)



〔式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す〕で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする血中脂質低下薬。

## 【請求項 12】 一般式(1)



〔式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す〕で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体作動薬。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体（PPARと略す）アゴニスト、特にヒトPPARアゴニストとして糖尿病や高脂血症等の代謝性疾患の予防及び/又は治療に有効な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

【0002】

## 【発明の背景】

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム( $\alpha$ 型、 $\beta$  (又は  $\delta$ ) 型、 $\gamma$  型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 89, 4653)。この内PPAR $\alpha$ は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(Endocrinology, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシルCoA合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステ



ロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI、AII、CIII)遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR $\beta$ は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点ではPPAR $\beta$ の生理的意義については不明である。PPAR $\gamma$ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している(J.Lipid.Res.,1996,37,907)。この様にPPARの各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

#### 【0003】

又、PPAR $\alpha$ のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(J.Biol.Chem.,1998,273,29577)、PPAR $\alpha$ の活性化と血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用との関連が強く示唆されている。

#### 【0004】

一方、従来より高脂血症治療薬としてはフィブレート系薬剤やスタチン系薬剤が汎用されている。しかしフィブレート系薬剤ではコレステロール低下作用が弱く、一方スタチン系薬剤では遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用は弱い。またフィブレート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、フィブレート系薬剤が広範な薬理作用を示す事がその原因として考えられている。

#### 【0005】

一方、II型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に対する治療薬であり、血糖低下作用、高インスリン血症改善作用等を示す一連のチアソリジン-2,4-ジオン誘導体であるトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンの主要な細胞内標的タンパク質がPPAR $\gamma$ であり、これらの薬物はPPAR $\gamma$ の転写活性化を増大させる事が判明している(Endocrinology.,1996,137,4189, Cell.,1995,83,803, Cell.,1995,83,813)。従って、PPAR $\gamma$ の転写活性化を増大させるPPAR $\gamma$ 活性化剤(アゴニスト)は血糖低下薬として重要である。

#### 【0006】

この様にPPARという転写因子の脂肪細胞に対する機能及び糖代謝ならびに脂質代謝調節機構に関する役割を考えると、PPAR特にヒトのPPARリガンドとして直接

結合しヒトPPARを活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカニズムによる血糖低下作用及び/又は血中脂質(コレステロール及び中性脂質の双方)低下作用を示す化合物としての医薬用途が期待されるわけである。

【0007】

【従来の技術】

PPAR $\alpha$ のリガンドとしてPPAR $\alpha$ に対する親和性を有する化合物にはアラキドン酸の代謝物であるLTB<sub>4</sub>の他にシトクロームP-450による酸化を介して生じるHETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)やHEPE(ヒドロキシエイコサペンタエン酸)群のエイコサノイド、特に8-HETE、8-HEPE等が報告されている(Proc.Natl.Acad.Sci.,1997,94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

【0008】

またトログリタゾンにおいては希に肝臓に対する重篤な副作用の発生が報告されていて有効でかつ安全性の高いII型糖尿病治療薬の開発がもとめられている。

【0009】

ところで、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の類似構造化合物としては特開昭55-22636号、特開昭60-51189号、特開昭61-85372号、特開昭61-286376号、特開平1-131169号、特開平2-83384号、特開平5-213913号、特開平8-333355号、特開平9-48771号、特開平9-169746号、ヨーロッパ特許公開第0441605号、W0-92/07839号等のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体等が知られている。しかし、これらの化合物は何れも本発明化合物とは構造を異にするチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体である。

【0010】

PPAR $\alpha$  作動作用を報告している特許等に関しては、W0-97/25042号、W0-97/36579号等が報告されているが、これらは何れも本発明化合物とは構造が異なり、又PPAR $\alpha$  の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

高脂血症も糖尿病も動脈硬化の危険因子であり、動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬

化症の予防という観点から有効で安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床有望されている。

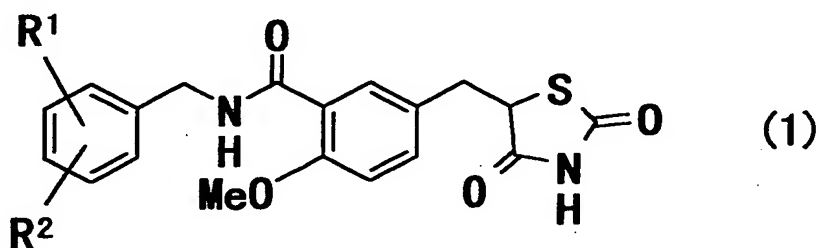
【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、代謝性疾患治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒトPPARの脂質代謝や脂肪細胞の分化等に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が優れたヒトPPAR転写活性化作用を有し、血糖降下作用、脂質低下作用を示す事を見出し本発明を完成した。

【0013】

即ち本発明は一般式(1)



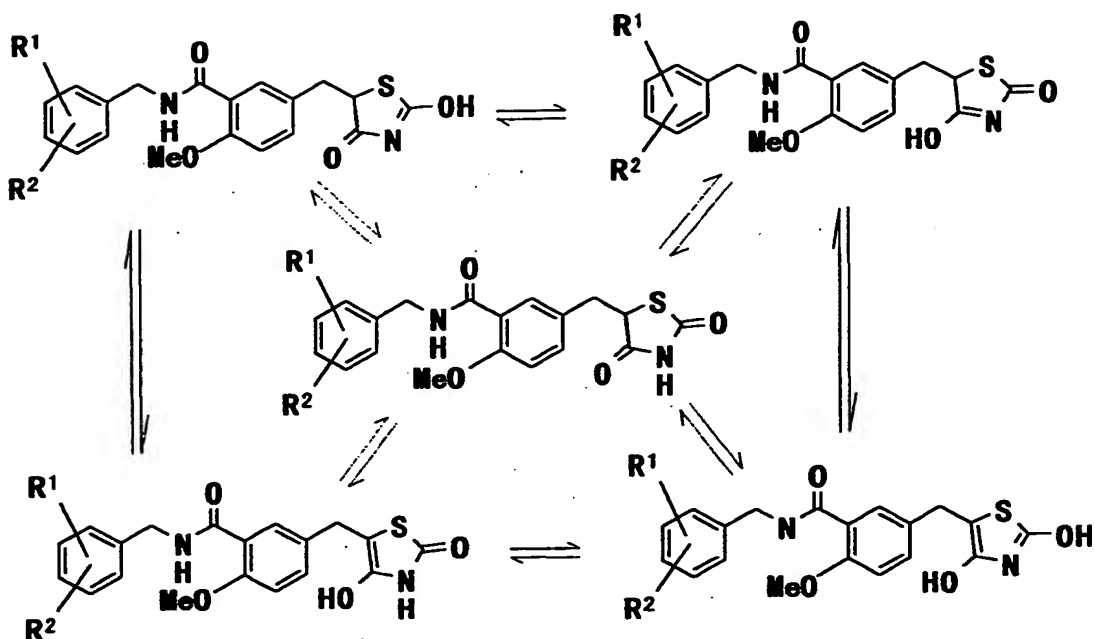
〔式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す〕で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。

【0014】

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理的に許容しうる塩があげられる。

【0015】

更に一般式(1)で表される化合物には、種々の互変異性体の存在が考えられる。例えば次式に示すようである。

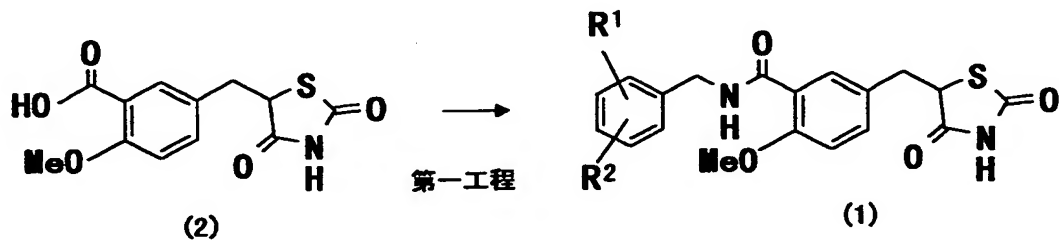


[式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す]

前記一般式(1)においては、これらの異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

【0016】

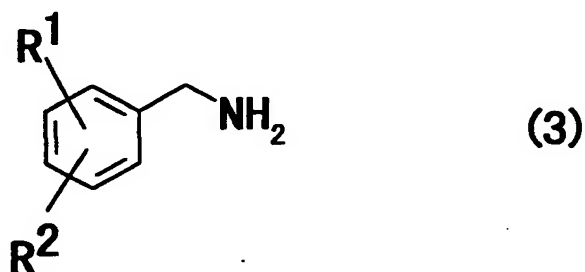
本発明によれば上記一般式(1)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。



スキーム 1

【0017】

即ち、一般式(1)で表される化合物は公知(特開平8-333355号)の化合物(2)に一般式(3)



〔式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す〕で表される化合物を反応させる(第一工程)ことにより製造することができる。

#### 【0018】

第一工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては $N$ -ヒドロキシベンゾトリアゾール、 $N$ -ヒドロキシスクシンイ

ミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

# 【0019】

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与或いは注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げる事ができる。

# 【0020】

## 【実施例】

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

## <実施例1>

N-[(4-ニトロフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミド

5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ安息香酸(422mg, 1.50mmol)、トリエチルアミン(0.732ml, 5.25mmol)及び塩化メチレン(7ml)を混合し、氷冷攪拌下クロロ炭酸エチル(0.158ml, 1.50mmol)を加えた。氷冷下10分攪拌後4-ニトロベンジルアミン(283mg, 1.50mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後一晚放置した。反応液を水洗後無水硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮した。残留物を水(20ml)に溶かし、10%塩酸で酸性とし2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗後乾燥後エタノールにて再結晶し、472mg(75%)の表題化合物を淡黄色プリズム晶として得た。

融点236.5~238.5℃;

質量分析値  $m/z$  415( $M^+$ );

元素分析値(%)  $C_{19}H_{17}N_3O_6S$ :

計算値(%) C, 54.93; H, 4.12; N, 10.12.

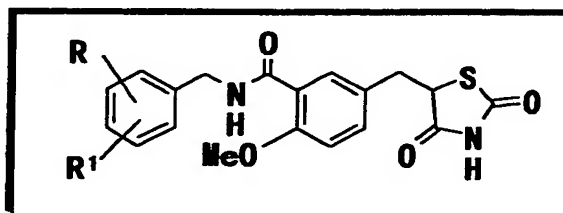
実測値(%) C, 54.84; H, 4.14; N, 9.98.

# 【0021】

## <実施例2~9>

実施例1と同様にして表1に示す化合物を得た。

【表1】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
2	4-Br	H	198.0-200.0	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	計算値; C 50.79, H 3.81, N 6.23 実測値; C 50.75, H 3.75, N 6.16
3	4-Cl	H	199.0-201.0	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	計算値; C 56.36, H 4.23, N 6.92 実測値; C 56.27, H 4.24, N 6.82
4	3-CF <sub>3</sub> O	H	アモルファス	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値; C 52.86, H 3.77, N 6.16 実測値; C 52.82, H 3.75, N 6.08
5	4-EtO	H	130.0-132.0	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値; C 60.85, H 5.35, N 6.76 実測値; C 60.87, H 5.30, N 6.73
6	4- <i>i</i> PrO	H	79.0-81.5	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S · H <sub>2</sub> O	計算値; C 59.18, H 5.87, N 6.27 実測値; C 59.27, H 5.74, N 6.28
7	4- <i>n</i> PrO	H	132.0-133.0	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S · 1/5H <sub>2</sub> O	計算値; C 61.15, H 5.69, N 6.48 実測値; C 61.03, H 5.51, N 6.37
8	4-Cl	2-Cl	188.0-189.0	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S · 1/5H <sub>2</sub> O	計算値; C 51.52, H 3.73, N 6.32 実測値; C 51.63, H 3.60, N 6.29
9	4-Cl	3-Cl	181.0-182.0	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S · 1/5H <sub>2</sub> O	計算値; C 51.52, H 3.73, N 6.32 実測値; C 51.45, H 3.55, N 6.30

【0022】

# 《生物活性》

## ＜試験例1＞

### ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体α及びγに対する転写活性化試験

遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を10%含むHam's F-12培地にて培養したCHO細胞に、酵母の転写因子のDNA結合領域とヒト型PPARα及びγのリガンド結合領域(Biochemistry, 1993, 32, 5598)との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド(STRATAGENE社)及び内部標準用のβ-ガラクトシダーゼプラスミド(Promega社)をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランス

フェクションした。その後被検化合物及び対照化合物（PPAR $\gamma$ の対照薬物として  
トログリタゾン及びピオグリタゾン、PPAR $\alpha$ の対照薬物として(8S)-HETE）をDM  
SOに溶かし、DMSOの最終濃度が0.01%となるように遊離脂肪酸を除去した牛胎児  
血清を10%含むHam's F-12培地で調製して培養し、24時間後にCAT活性及び $\beta$ -ガ  
ラクトシダーゼ活性を測定した。

【0023】

結果を表2に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム  
増殖薬活性化受容体 $\alpha$ 及び $\gamma$ に対して強力な転写活性化作用を有することが示さ  
れた。



【表2】

実施例	転写活性化作用	
	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$
	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.53	1.6
2	0.49	0.29
3	0.26	0.40
4	0.18	0.36
5	0.43	0.30
6	0.76	0.11
7	0.11	1.8
8	0.22	0.28
9	0.70	1.1
トログリタゾン	-	1.15
ピオグリタゾン	-	0.72
(8S)-HETE	1.30	-

【0024】

## 【発明の効果】

上述の結果から、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体は優れたヒトPPAR転写活性化作用を有する新規な化合物群である。

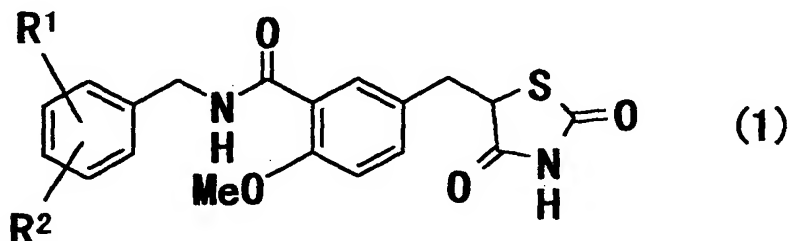
これら本発明の化合物は、ヒトPPARに対する作動活性を有する事から前述した血糖低下薬、高脂血症治療薬として有効な化合物と言える。

【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)のリガンドとして受容体の転写活性を増大させ、血糖低下作用、脂質低下作用を示す置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びそれらの製造法を提供する。

【構成】 一般式(1)



〔式中、 $R^1$ は塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基を表し、 $R^2$ は水素原子又は塩素原子を表す〕で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 3 9 5]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 7 日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地  
氏 名 杏林製薬株式会社

---

